

病態生化学分野

Division of Pathogenic Biochemistry

教 授	早川 芳弘	Professor	Yoshihiro Hayakawa (Ph.D.)
助 教	横 山 悟	Assistant Professor	Satoru Yokoyama (Ph.D.)
研 究 員	モイッチ マリア	Postdoctoral Fellow	Marija Mojic (Ph.D.)

◇研究目的

本分野は、病態の生化学的研究を行うとともに、和漢薬を含む種々の薬物の病態に及ぼす効果を生化学的、免疫学的、あるいは遺伝学的に研究することを目的としている。

和漢薬を中心に、構造の明らかにされた成分あるいは化合物を用いて、種々の病態に有効な薬物の探索とその作用機序を分子レベルで解明する。「証」といわれる病態変化／症候を遺伝子工学的、免疫学的手法等を駆使してその遺伝的背景を解析し、薬物の効果発現との関連性からその科学的基盤を解明する。現在、がん、免疫疾患などを中心にして検討を行っている。

◇研究概要

I) がん病態における自然免疫応答の役割解明と創薬への応用

- 1) NK細胞のバイオロジーと腫瘍免疫応答における役割
- 2) がん病態進展における腫瘍微小環境での自然免疫応答の役割
- 3) がんモデルにおける病態のリアルタイムイメージング

II) がんの増殖・転移機構の解明とその制御

- 1) 薬剤併用による細胞死誘導効果とその分子機構の解明
- 2) 上皮間葉転換 (Epithelial Mesenchymal Transition; EMT) の制御機構の解析と阻害剤の探索
- 3) がん転移病態モデルを用いての転移阻害効果の解析

III) 和漢薬に関する基礎的研究

- 1) 漢方方剤およびその構成成分によるがん転移抑制とその機構
- 2) 和漢薬による免疫応答および免疫疾患の制御に関する研究

◇原著論文

- 1) Shitaoka K., Hamana H., Kishi H., Hayakawa Y., Kobayashi E., Sukegawa K., Piao X., Lyu F., Nagata T., Sugiyama D., Nishikawa H., Tanemura A., Katayama I., Murahashi M., Takamatsu Y., Tani K., Ozawa T., Muraguchi A. : Identification of Tumoricidal TCRs from Tumor-Infiltrating Lymphocytes by Single-Cell Analysis. *Cancer Immunol Res.* , 6(4):378-388, 2018.
- 2) Watanabe K., Yokoyama S., Kaneto N., Hori T., Iwakami Y., Kato S., Hayakawa Y., Sakurai H., Fukuoka J., Saiki I. : COP9 signalosome subunit 5 regulates cancer metastasis by deubiquitinating SNAIL. *Oncotarget*, 9(29):20670-20680, 2018.
- 3) Yamamoto Y., Miyazato K., Takahashi K., Yoshimura N., Tahara H., Hayakawa Y.: Lung-resident natural killer cells control pulmonary tumor growth in mice. *Cancer Sci.* ,109(9):2670-2676, 2018.
- 4) Iwakami Y., Yokoyama S., Watanabe K., Hayakawa Y.: STAM-binding protein regulates melanoma metastasis through SLUG stabilization. *Biochem Biophys Res*

Commun.,507(1-4):484-488, 2018.

◇学会報告 (*: 特別講演, シンポジウム, ワークショップ等)

- 1) Rin Umeyama, Satoru Yokoyama and Yoshihiro Hayakawa. Anti-inflammatory effect of *Morus alba* L. bark by suppressing Toll-like receptor activation in RAW264.7 macrophages. The 25th International Symposium on Molecular Cell Biology & Macrophages ; 2018 Jun 19-20 ; 大阪.
- 2) 藤原俊幸、高橋恵生、江幡正悟、早川芳弘. リンパ腫全身性播種モデルにおけるNK細胞による免疫監視の重要性. 第27回日本がん転移学術集会・総会 ; 2018 Jul 19-20 ; 横浜.
- 3) 横山悟、櫻井宏明、早川芳弘. COPS5はSNAILの脱ユビキチン化を介して、がん転移を制御する. 第27回日本がん転移学術集会・総会 ; 2018 Jul 19-20 ; 横浜.
- 4) 梅山凜、横山悟、早川芳弘. 桑白皮抽出エキスの抗炎症作用. 第35回和漢医薬学会学術大会 ; 2018 Sep 1-2 ; 岐阜.
- 5) 李陸暉、横山悟、早川芳弘. Lac water extract inhibits IFN- γ signaling through JAK2-STAT1-IRF1 axis in human melanoma. 第35回和漢医薬学会学術大会 ; 2018 Sep 1-2 ; 岐阜.
- 6) Kiho Miyazato, Hideaki Tahara, Yoshihiro Hayakawa. Anti-metastatic effect of thalidomide through the regulation of NK cell homeostasis. 第77回日本癌学会学術総会 ; 2018 Sep 27-29 ; 大阪.
- 7) Yoshihiro Hayakawa, Hideaki Tahara. NK cell control tumor-promoting function of neutrophils. 第77回日本癌学会学術総会 ; 2018 Sep 27-29 ; 大阪.
- 8) Xiaou Xu, Satoru Yokoyama, Yoshihiro Hayakawa. Anti-melanoma effect of CDK inhibitor and its combination strategy with BRAF inhibition. 第77回日本癌学会学術総会 ; 2018 Sep 27-29 ; 大阪.
- 9) Kiho Miyazato, Hideaki Tahara, Yoshihiro Hayakawa. Anti-metastatic effect of thalidomide through the regulation of NK cell homeostasis. 第47回日本免疫学会学術集会 ; 2018 Dec 10-12 ; 福岡.
- * 10) Yoshihiro Hayakawa. Targeting natural killer cells to regulate cancer-associated inflammation. 1st International Seminar on Pharmaceutical 2018 ; 2018 Sep 27-28 ; Manado, Indonesia.
- * 11) Yoshihiro Hayakawa. Targeting inflammatory tumor microenvironment for developing new cancer treatment. The Third International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network ; 2018 Sep 10-12 ; 富山.
- * 12) 早川芳弘. がん免疫研究での生物発光イメージングの応用について. In vivo イメージングフォーラム 2018 ; 2018 Oct 19 ; 東京.

◇共同研究

国内

- 1) 向田直史 : 金沢大学がん進展研究所 共同研究課題「炎症性がん微小環境のNK細胞による制御機構の解明」

◇講義

- 1) 早川芳弘 : 富山大学薬学部「免疫学」
- 2) 早川芳弘 : 富山大学薬学部「東西医薬学」
- 3) 早川芳弘 : 富山大学薬学部「和漢医薬学入門」
- 4) 早川芳弘 : 富山大学医学部薬学教育部博士後期課程薬科学専攻「国際医薬学特論」
- 5) 早川芳弘 : 東京大学薬学部「がん細胞生物学」
- 6) 早川芳弘 : 富山県立いずみ高等学校看護学科講義
- 7) 早川芳弘 : 富山県立富山中部高校探求科学科「発展探求 β 」, 「イングリッシュサイエンスキャンプ」

- 8) 横山 悟：富山大学理工学教育部修士課程生命工学専攻 講義「薬理学・遺伝子工学特論」

◇研究費取得状況

- 1) 平成 30 年度 文部科学省科学研究費 新学術領域 「予防を科学する炎症細胞社会学」(分担：早川芳弘)「ケミカルバイオロジーを用いた炎症性疾患に対する分子標的予防研究」(2017. 08. 01～ 2022. 03. 31)
- 2) 平成 30 年度 文部科学省科学研究費 基盤 (C) (代表：横山悟)「悪性黒色腫におけるがん遺伝子とがん抑制遺伝子からみる表現型の差異」(2018, 04, 01～ 2020, 03, 31)
- 3) 平成 30 年度 上原記念生命科学財団 研究助成 (代表：早川芳弘)

◇研究室在籍者

学 部 3 年 生：山前結, 山口翼 (12 月より配属)
学 部 4 年 生：関戸景子, 平田卓也, 菅原美紗
大学院修士 1 年：新宮領勇輝, Sisca Ucce, Gorreputu Dani Susmitha
大学院博士 1 年：藤原俊幸, Shin Min Kyoung, Amira Abdellatef Ahmed (10 月入学)
大学院博士 2 年：徐小鷗/Xu Xiao'ou (10 月入学), 梅山凜, 宮里紀穂
大学院博士 3 年：李陸暉/Li Lu-hui (10 月入学), 岩上雄亮
事 務 補 佐 員：浅里かおる
研 究 員：Marija Mojic (Postdoctoral Fellow)
 済木育夫 (Postdoctoral Fellow)
外国人客員研究員：Na Han (Shenyang Pharmaceutical University)
 Besse Harianti (Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar)
 Phajjit Sritananuwat (Ubon Ratchathani University)
 Varisa Pongrakhananon (Chulalongkorn University)

◇学位（修士，博士）取得者

博士論文：平成 30 年 9 月
 李陸暉/Li Lu-hui：Lac water extract/Laccaic acids inhibit tumor progression by regulating IFN- γ signaling and the expression of connective tissue growth factor
博士論文：平成 31 年 3 月
 岩上雄亮：がん転移に関わる転写因子を制御する脱ユビキチン化酵素の同定